ITEM 330 : HÉPARINE

Héparine = polysaccharide sulfaté de taille variable : activité anticoagulante **indirecte** par **fixation à l'antithrombine** via une **liaison penta-saccharidique**, accélérant (x1000) **l'inactivation des facteurs de coagulation IIa (thrombine)** et **Xa**
Selon la longueur de la chaîne d'héparine :
- Importante (> 18 monosaccharides) : inactivation équivalente des facteurs IIa et Xa (HNF)
- Plus courte : inactivation principalement du **facteur Xa** (HBPM : Xa > IIa) voir quasi exclusivement (Fondaparinux)

HEPARINE NON FRACTIONNEE

= **Glycosaminoglycane de haut poids moléculaire**, extrait de muqueuses animales (porc, bœuf) :
- Action anti-IIa et anti-Xa équivalentes
- Autres : mobilise l'inhibiteur du facteur tissulaire plasmatique, action **anti-inflammatoire**, **pro-agrégant plaquettaire**, active le tPA, **inhibe la prolifération endothéliale**, **antialdostérone**, active la lipoprotéine lipase et la lyse du collagène

Pharmaco-cinétique	- Inactivé *per os* : administration seulement en **IV** ou **sous-cutanée** - Forte fixation protéique et tissulaire : nécessité d'une **dose de charge** (bolus) - Demi-vie : IV = **60-120 minutes**, SC = **4 h** - **Elimination réticulo-macrophagique** (indépendant de la fonction rénale) : ↗ par un état inflammatoire - **Ne traverse pas** la barrière placentaire (haut PM) - Non contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale => **intérêt principal en pratique +++**	
Molécule	- HNF IV = **héparinate de sodium** = **1 mL = 5000 UI** - HNF SC = **héparinate de calcium (Calciparine®)** : **1 mL = 25 000 UI**	
A but préventif	- Prévention thromboembolique à risque modéré ou élevé	- **Calciparine® SC** : **5000** UI/**0,2** mL x **2 fois**/jour → Ne nécessite pas de surveillance anti-Xa ou du TCA
A but curatif	- TVP, EP surtout si thrombolyse prévue - Embolie artérielle - Prothèse valvulaire mécanique (mais rare) - FA (mais rare) - En cas de contre-indication aux HBPM et fondaparinux : SCA - Anticoagulation circuit de dialyse	- **HNF IVSE** : bolus de **80** UI/kg puis **18** UI/kg/h ou **500** UI/kg/j - **Calciparine SC** : **400** à **800** UI/kg/j en **3 injections**
CI absolue	- **Antécédent de thrombopénie induite par l'héparine grave de type II** sous HNF ou HBPM - **Risque hémorragique** : - Lésion organique à risque de saignement - Hémorragie intracérébrale - Saignement évolutif cliniquement significatif - Trouble de l'hémostase - **Dissection aortique** - **Anesthésie péridurale ou rachianesthésie** : contre-indiqué pendant un traitement curatif par héparine	
CI relative	- **Injection IM** ou **intra-articulaire** récente - **HTA sévère non contrôlée** - **Ulcère gastroduodénal évolutif** - **Endocardite infectieuse** (sauf sur prothèse valvulaire mécanique, FA) - **Péricardite** - **AVC ischémique étendu** à la phase aiguë	

HEPARINE DE BAS POIDS MOLECULAIRE

= Fragmentation de polymères d'HNF et sélection des chaînes courtes : perte partielle de l'effet anti-IIa avec conservation de l'effet anti-Xa

Pharmaco-cinétique	- **Elimination rénale** : contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère (dose curative) - Demi-vie : IV = **4h**, SC = **12-20h** - Variabilité interindividuelle très faible : surveillance de l'activité Xa seulement si terrain à risque - Pas d'antidote spécifique	
Molécules	**Enoxaparine (référence)**	***Lovenox®***
	Tinzaparine	*Innohep®*
	Daltéparine	*Fragmine®*
	Nadroparine	*Fraxiparine®*
A but préventif	- Prévention de MTEV à risque modéré ou élevé	- Risque modéré : **enoxaparine 2000** UI/**0,2** mL/j, jusqu'à 2h avant chirurgie - Risque élevé : **enoxaparine 4000** UI/**0,4** mL/j, jusqu'à 12h avant chirurgie
A but curatif	- TVP - EP (sauf haut risque et risque intermédiaire haut) - SCA (STEMI ou NSTEMI) - FA (hors AMM)	- **Enoxaparine** : **100** UI ou **0,01** mL/kg x 2/jour - **Tinzaparine** : **175** UI/kg x 1/jour - **Daltéparine** : **100** UI/kg x 2/jour → Sans surveillance anti-Xa sauf cas particulier : cible = **0,5 à 0,8** UI/mL
CI	- **Insuffisance rénale sévère** : **DFG < 30 mL/min** (possible en prophylaxie si DFG entre 15-30 mL/min pour l'Enoxaparine) - Identique HNF : **risque hémorragique, hémorragie active, atcd de TIH de type 2, dissection aortique**	

HBPM/HNF

Effets indésirables	**Hémorragie**	= De **1 à 4%** sous dose curative et **1 à 2%** sous dose préventive - **Asymptomatique** : TCA > 3 ou activité anti-Xa élevée - **Mineure** : - Traitement symptomatique (hémostatique local…) - Contrôle TCA ou anti-Xa : arrêt de l'héparine rarement nécessaire - **Majeure** : - Traitement symptomatique - Contrôle TCA et activité anti-Xa : **arrêt systématique de l'héparine**

HBPM/HNF	Effets indésirables	**Hémorragie**	Antagonisation	= **Sulfate de protamine** : 1 mg IVL = 100 UI d'HNF - Indiqué si surdosage avec hémorragie grave - Efficace surtout sur l'HNF (sur l'effet en rapport avec le facteur IIa) - Peu efficace sur l'HBPM
		- **Thrombopénie induite par l'héparine** - Traitement prolongé à dose élevée : **ostéoporose**, **hyperkaliémie,** thrombocytose, hépatite, hyperéosinophilie - Autres : **éruptions cutanées**, ↗ **transaminases**, **alopécie**, **priapisme**, **insuffisance surrénalienne aiguë**		
Modalités de prescrip	Avant le traitement	- Dépister une anomalie de la coagulation : **NFS, plaquette, bilan de coagulation** - Recherche **d'insuffisance rénale** (HBPM) ou **syndrome inflammatoire** (HNF) : adaptation de dose		
	Pendant le traitement	- Surveillance clinique : signes hémorragiques… - **Numération plaquettaire** systématique sous HBPM ou HNF (sauf traitement par HBPM en contexte médical ou lors d'une grossesse) : **2 fois/semaine** pendant **3 semaines** puis **1/semaine**		
	Surveillance de l'efficacité	= Dosage du TCA et/ou de l'activité anti-Xa (héparinémie) sous traitement curatif ➙ En cas de déficit en facteur XII, antithrombine ou anticoagulant circulant : suivi de l'**héparinémie**		
		Sous HNF curatif	= Surveillance systématique **1 fois/jour** : **TCA** ou activité anti-Xa si TCA anormal - Cible : . **TCA** = **2 à 3** . **Activité anti-Xa** = **0,5 à 0,8 UI/ml** - Dosage **4h** après instauration/changement de dose pour l'héparine sodique et la calcique en 2 injections, à H8 si calcique en 3 injections. ➙ Absence d'élévation du TCA : évoquer un **déficit en antithrombine**	
		Sous HBPM curatif	= Surveillance non systématique : **activité anti-Xa =>** objectif = **0,5 à 0,8** UI/ml - Indiqué en cas de situation à risque : . IR modérée : DFG = 30 à 60 ml/min . Poids extrême : obèse ou < 50 kg . Sujet âgé, enfant ou grossesse . Risque ou manifestation hémorragique - Dosage : . Si **1 injection/j** : après 2 injections, à **3-4h** . Si **2 injections/j** : après 3 injections, à **4-6h**	
	Relai AVK	- Début des AVK entre le 1er et le 3e jour (en l'absence de contre-indication) : éviter une héparinothérapie prolongée > 8-10 jours (limite le risque de TIH)		
	Interactions	- Interactions pharmacodynamiques avec les autres médicaments ayant une action sur la coagulation : . Fibrinolytiques . Antivitamines K . Anticoagulants oraux directs . Aspirine, clopidogrel et autres anti-agrégants . Inhibiteur de la recapture de la sérotonine . AINS (piroxicam notamment) . Corticoïdes à forte dose		
FONDAPARINUX	= **Penta-saccharide de synthèse** : fixe l'antithrombine III ➙ activité anti-Xa exclusive indirecte			
	Modalités	- Administration **sous-cutanée** uniquement - Ne nécessite aucune surveillance systématique de la numération plaquettaire et de l'activité anti-Xa - **Anti-Xa cible** = **0,5 à 1 UI/mL** ➙ suivi surtout en cas d'insuffisance rénale modérée - Pas d'antidote spécifique		
	Indication	Préventif	- Prévention de MTEV : 1 injection/j (**2,5 mg/j**) à partir de 6h après l'intervention mais peu utilisé en prophylaxie (augmentation du risque hémorragique par rapport aux HBPM)	
		Curatif	- TVP, TV Superficielle des membres inférieurs - EP non grave, bien tolérée : **7,5 mg/j** - SCA sans sus-décalage ST : **2,5 mg** en 1 injection/j	
	CI	- **Insuffisance rénal sévère** : **DFG < 30 mL/min**		
	EI	- **Risque hémorragique,** sans antidote disponible - Hépatite, troubles digestifs, œdèmes périphériques - Posologie spécifique chez les obèses et les faibles poids ➙ **Mais aucun risque de TIH**		
Autr	= **Antithrombine direct** (**anti-IIa**) par voie parentérale : utilisé en cas de TIH de type 2 - **Héparinoïde** (molécule synthétique) : **danaparoïde** (Orgaran®) - **Dérivé de l'hirudine** (extrait de liquide produit par des sangsues) : **lépirudine** (Refludan®)			
Échec	**Principales causes d'échec** avec récidive de thrombose (par ordre de fréquence décroissante) : - Limite du bénéfice des héparines sur certaines étiologies de thrombose (MTEV associée au cancer surtout !) - Thrombopénie induite par l'héparine - Inadéquation entre la galénique/posologie et les poids extrêmes - Inobservance, notamment en cas d'intolérance aux injections - Erreur diagnostique : imagerie thoracique (HTAP post-embolique, tumeur intravasculaire, embole non cruorique…), échographie (hématome, structure nerveuse…) - Déficit en antithrombine III			

THROMBOPÉNIE INDUITE À L'HÉPARINE

- **HNF (3%) et HBPM (0,1%)**
- **TIH de type 1** : bénigne, origine non immune (effet pro-agrégant plaquettaire de l'héparine), apparition précoce < 5 jours, modérée > 100 G/L, sans complication, régresse malgré la poursuite du traitement
- **TIH de type 2** = origine immune, potentiellement grave, d'apparition plus tardive vers J7-J10 : **IgG anti-facteur 4 plaquettaire** modifié par l'héparine => activation plaquettaire intense + activation de la coagulation → thrombose veineuse et/ou artérielle supérieur au risque hémorragique

. Maladie rare : HNF (>1%) > HBPM (0,1-1%) > danaparoïde > fondaparinux (exceptionnelle)
. Plus fréquentes en situations chirurgicales (y compris césarienne) ou en cas de cancer
. Evolution fatale dans 10% des cas

Diagnostic

C

Accident thrombotique veineux et/ou **artériels :**
- **Thrombose veineuse** (plus fréquente) : **TVP** dans 50% des cas, **EP** dans 10-25% des cas
- **Thrombose artérielle** : de tout territoire (aorte abdominale et ses branches), avec aspect de **thrombus blanc**
- **Complication neurologique** dans 9,5% des cas : **AVC, thrombophlébite cérébrale**
- **Résistance à l'héparinothérapie** avec **extension du processus thrombotique initial**

Chronologie :
. Typiquement **entre 4 et 14 jours** après début de l'héparine
. Parfois avant J4 en cas d'exposition à l'héparine dans les 3 mois : dès le 1er jour de traitement
. Plus long en cas de traitement par **HBPM** : dans les 3 semaines

Autres :
- Plus rare :
. **Nécrose cutanée au point d'injection**
. **Nécrose hémorragique des surrénales**
- **CIVD** associé (10 à 20% des cas, n'exclut pas le diagnostic de TIH) : **hémorragie**

Score des 4T

- **Score intermédiaire/faible (≤ 5)** et **Ac anti-PF4 négatifs** : TIH peu probable
- **Score élevé (≥ 6)** et/ou **Ac anti-PF4 positifs** : TIH possible ou probable

	Thrombopénie	Délai	Thrombose	Autre cause
+2	**Chute > 50% < 100 g/L**	5 à 10 jours	Nouvelle thrombose Nécrose cutanée Réaction systémique aiguë	Aucune autre cause évidente
+1	Chute 30 de 50% ou 10 à 20 G/L	> 10 jours	Récidive/extension de la thrombose Erythème	Autre cause possible
+0	Chute < 30% < 10 G/L	< 5 jours sans traitement récent (< 100 jours)	Aucune	Aucune autre certaine

PC

- **Thrombopénie : plaquettes < 100 G/L** (mais reste souvent > 20 G/L) ou **diminution > 30-50%**
- Mise en évidence des **Ac associés** aux TIH (prélèvement après arrêt de l'héparine de préférence)
- Recherche d'Ac anti-PF4 et test fonctionnel : -
  . **Ac anti-PF4** en présence d'héparine : d'emblée
  . **Test d'activation plaquettaire** : si TIH possible ou probable
  . **Test de libération de sérotonine radio-marqué**
- Normalisation des plaquettes à l'arrêt de l'héparine : réascension après 48h d'arrêt, correction en 4 à 7 jours

TTT

→ **Hospitalisation en USI** et contact avec un laboratoire d'hémostase spécialisé
- Arrêt immédiat de toute héparine dès la suspicion diagnostique (y compris purge de cathéter) et contre-indication à vie
- Supprimer toutes les lignes intravasculaires pré-enduites d'héparine
- **Déclaration** au **centre régionale de pharmacovigilance** de toute suspicion de TIH
- Contre-indication formelle : **HBPM**, **transfusion de plaquette** (sauf urgence vitale)
- Suivi : **NFS** 1/jour jusqu'à normalisation (en quelques jours ⍰ meilleur argument diagnostique

Anti-coagulation curative

- **Danaparoïde sodique** SC ou IVSE : adapté à la fonction rénale, surveillance anti-Xa
→ Si inefficace : évoquer une **réactivité croisée** (5 à 10% dans cas) et passer sous lépirudine
- **Lépirudine** IVSE uniquement : surveillance TCA, temps d'écarine → **risque majeur d'hémorragie**
- **Argatroban** : utilisable si réaction croisée héparine/danaparoïde sodique
- Autres :
. Pronostic fonctionnel d'un membre/pronostic vital : **thrombolyse IV, chirurgie**
. **AVK** : non utilisé seul à la phase aiguë, introduit au plus tôt dès réascension plaquettaire > 100
. **Fondaparinux** : non utilisé à la phase aiguë, possible en cas de récidive
. AOD

<table>
<tr><td rowspan="3">Prévention</td><td>Surveillance des plaquettes</td><td>En fonction du risque :
- Risque faible : absence de surveillance de plaquette
- Risque intermédiaire : une à deux fois par semaine J4-J14 puis une fois par semaine pendant un mois
- Risque fort : deux à trois fois par semaine J4-J14 puis une fois par semaine pendant un mois
<table><tr><th></th><th>Contexte</th><th>Schéma</th><th>Faible</th><th>Intermédiaire</th><th>Elevé</th></tr><tr><td rowspan="4">HNF</td><td>Chirurgie</td><td>Prophylactique ou curatif</td><td></td><td></td><td>+</td></tr><tr><td>Médical/obstétrical</td><td>Curatif</td><td></td><td></td><td>+</td></tr><tr><td>CEC, EER, ECMO, CPIA</td><td></td><td></td><td></td><td>+</td></tr><tr><td>Médical/obstétrical</td><td>Prophylactique</td><td></td><td>+</td><td></td></tr><tr><td rowspan="3">HBPM</td><td>Chirurgie</td><td>Prophylactique ou curatif</td><td></td><td>+</td><td></td></tr><tr><td>Cancer</td><td>Prophylactique ou curatif</td><td></td><td>+</td><td></td></tr><tr><td>Médical/obstétrical</td><td>Prophylactique ou curatif</td><td>+</td><td></td><td></td></tr></table>Surveillance dès la 1ère heure après introduction d’héparine si administration d’héparine dans les 3 mois précédant</td></tr>
<tr><td>Prévention primaire</td><td>- Durée d'utilisation des héparines : la plus courte possible
- Relais précoce par AOD ou AVK lorsque possible
- Utilisation préférentielle des HBPM ou du fondaparinux dans les indications démontrées</td></tr>
<tr><td>Prévention 2ndre</td><td>- Certificat médical attestant le diagnostic de TIH pour chaque patient</td></tr>
</table>